

? t s2/7/all  
 2/7/1 (Item 1 from file: 351)  
 DIALOG(R)File 351: Derwent WPI  
 (c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0000505751

WPI Acc no: 1972-74828T/197247

Cytidine derivs with antimetabolite and antitumour - activity - prepd silylated  
 uridine derivs

Patent Assignee: SCHERING AG (SCHD)

Inventor: NIEDBALLA U; VORBRUGGEN H

Patent Family ( 10 patents, 9 countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
NL 197206058	A	00000000				197247	B
DE 2122991	A	00000000	DE 2122991	A	19710504	197248	E
BE 783026	A	00000000				197249	E
FR 2135249	A	00000000				197309	E
GB 1395764	A	19750529				197522	E
US 3891623	A	19750624	US 1972250045	A	19720503	197527	E
CS 197202827	A	19760227				197617	E
CH 579585	A	19760915				197642	E
DE 2122991	C	19820609	DE 2122991	A	19710504	198224	E
JP 47042681	A	19721215				198347	E

Priority Applications (no., kind, date): DE 2122991 A 19710504

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
BE 783026	A	FR			
CH 579585	A	DE			

Alerting Abstract NL A

Cpds. of formula (I) {where R1 and R2 are each H or alkyl, or R1 is H and R2 is OH, NH2 or opt. terminally substd. alkyl, or NR1R2 is a 4- to 7- membered heterocycle R3 is H, halogen or lower alkyl; X is O or S; Y is N or a methine gp; Z is a free or protected sugar residue} are prepd. by reacting a cpd. (II) of formula (I); NR1R2 is OSi(R)3 and Z is Z' (where R is lower alkyl, pref. Me. Z' is a silylated or acylated sugar residue) with HNR1R2 or a salt of the cpd. in the presence of a tert. base, and opt. removing the protecting gps. on the sugar residue.

(I) where Z is not a free or protected ribofuranosyl gp. and (I) where R1 = H, R2 = NH2, substd. aralkyl or N-substd. aminoalkyl, or NR1R2 is a 4- to 7- membered heterocycle, and Z is free or protected ribofuranosyl, are new cpds.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: CYTIDINE; DERIVATIVE; ANTITUMOUR; ACTIVE; PREPARATION; SILYLATED; URIDINE

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-027/00			Main		"Version 7"
A61K-031/49; C07D-405/04; C07D-413/14; C07D-051/52; C07D-055/10;			Secondary		"Version 7<

C07H-019/06; C07H-019/12					
--------------------------	--	--	--	--	--

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 51/34

C 07 d, 55/10

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p, 7/01

12 p, 10/05

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2122 991

Aktenzeichen: P 21 22 991.4

Anmeldetag: 4. Mai 1971

Offenlegungstag: 16. November 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Cytidine

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Vorbrüggen, Helmut, Dr.; Niedballa, Ulrich, Dr.; 1000 Berlin

T 2122 991

Berlin, den 3. Mai 1971

C y t i d i n e

2122991

Die Erfindung betrifft neue Cytidine und ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Cytidin und neuen substituierten Cytidinen.

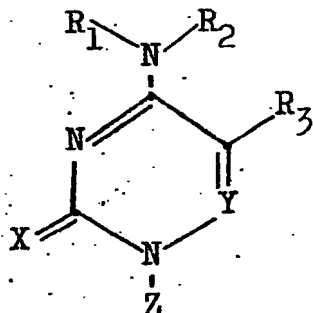
Cytidine haben große Bedeutung wegen ihrer günstigen biologischen Eigenschaften als Antimetaboliten und Antitumormittel.

Sie werden im allgemeinen aus den leicht zugänglichen Uridinen nach der Methode von Fox et al (J.Am.Chem.Soc. 81, 178 (1959)) hergestellt. Bei dieser Methode müssen die freien Hydroxygruppen des Zuckerrestes acyliert und die geschützten Uridine mit Phosphorpentasulfid in Pyridin in die 4-Thioderivate überführt werden. Die Thioderivate werden als solche oder nach Umwandlung in die entsprechenden 4-Thioäther mit Ammoniak oder primären oder sekundären Aminen zu den entsprechenden Cytidinen umgesetzt.

Berücksichtigt man die Vielzahl der Stufen, so ergibt sich ein aufwendiges und umständliches Verfahren.

Es wurde nun gefunden, daß in 4-Stellung silylierte Uridine sich mit Ammoniak oder Aminen direkt zu den Cytidinen umsetzen lassen. Es ist für die erfindungsgemäße Umsetzung unerheblich, ob der Zuckerrest im Uridin in freier oder geschützter Form vorliegt, denn freie Hydroxygruppen im Zuckerrest werden ebenfalls silyliert, und die Silylgruppen können nach der Umsetzung wieder leicht abgespalten werden.

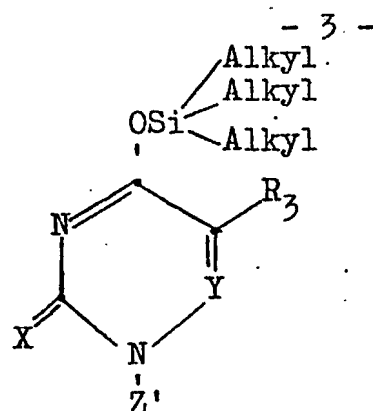
Die Erfindung betrifft demnach ein Verfahren zur Herstellung von Cytidinen der allgemeinen Formel I



(I) ,

worin

- $R_1$  und  $R_2$  jedes für sich ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder  $R_1$  ein Wasserstoffatom und  $R_2$  eine Hydroxy-, Amino- oder eine gegebenenfalls endständig substituierte Alkylgruppe oder  $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam unter Einschluß des N-Atoms einen heterocyclischen Ring aus 4-, 5-, 6- oder 7-Gliedern darstellen,
- $R_3$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine niedere Alkylgruppe,
- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
- Y ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe und
- Z einen freien oder geschützten Zuckerrest bedeutet,
- dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4-Trialkylsilyloxy-uridin-derivat der allgemeinen Formel II



worin Alkyl jeweils den gleichen niederen Alkylrest, vorzugsweise den Methylrest, und Z' einen silylierten oder acylierten Zuckerrest darstellt und  $R_3$ , X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, mit Ammoniak oder einem Amin der Formel  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  oder gegebenenfalls einem Salz des Amins in Gegenwart einer tertiären Base umgesetzt und anschließend gegebenenfalls die Schutzgruppen am Zuckerrest entfernt.

Als Schutzgruppen sind die Trimethylsilylgruppen besonders geeignet, weil sie sich leicht entfernen lassen. Man erhält die am Zuckerrest silylierten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, wenn man freie Uridine zum Beispiel mit Hexamethyldisilazan (HMDS) in Gegenwart von Trimethylchlorsilan oder Ammoniumsalzen und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären Base wie Pyridin umsetzt. Die 4-Trimethylsilyloxygruppe und die Schutzgruppen werden dann gleichzeitig eingeführt.

Für die erfindungsgemäße Umsetzung ist es nicht notwendig, die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II zu isolieren. Das in situ gebildete 4-Trialkylsilyloxy-uridin kann in der Reaktionslösung mit Ammoniak oder einem Amin direkt zum entsprechenden Cytidin umgesetzt werden.

2122991

So kann man beispielsweise das bei der  $N_1$ -Glykosidierung 2,4-bis-trimethylsilylierter Uracile gebildete Zwischenprodukt der Formel II statt mit Wasser zum Uridin mit einer Verbindung  $HNR_1R_2$  zum Cytidin umsetzen. Die Art der Umsetzung hängt von der Verbindung  $HNR_1R_2$  ab. Die Behandlung der Silylverbindung der allgemeinen Formel II mit primären oder sekundären Aminen erfolgt vorzugsweise bei 0 bis 180° C. Bei Verwendung von Salzen primärer und sekundärer Amine wird in Gegenwart eines tertiären Amins gearbeitet.

Als tertiäre Amine kommen beispielsweise in Betracht:

Trimethylamin, Triäthylamin, Äthyl-diisopropylamin, Pyridin, Chinolin usw.

Als primäre Amine seien beispielsweise genannt:

Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Butylamin, Benzylamin, 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-äthylamin, Homoveratrylamin, N,N-Dimethyläthylendiamin usw.

Als sekundäre Amine kommen vorzugsweise infrage:

Dimethylamin, Diäthylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Hexamethylenimin.

Da die primären Amine mit dem Silylierungsmittel reagieren, muß die Zugabe des primären Amins nach Bildung der Silylverbindung der allgemeinen Formel II erfolgen.

Die Umsetzung mit Ammoniak wird unter erhöhtem  $NH_3$ -Druck von etwa 30-50 atü vorgenommen. Nach 20 bis 80 Stunden bei 0 bis 180°C

209847/1224

ist die Reaktion beendet. Im Falle der Silylierung mit Hexamethyldisilazan, bei der sowieso Ammoniak frei wird, können Silylierung und Umsetzung mit Ammoniak in einer Stufe durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu den primären Aminen reagieren die sekundären Amine nur sehr träge mit dem Silylierungsmittel. Silylierungsmittel und sekundäres Amin können daher gleichzeitig eingesetzt werden.



B e i s p i e l 11-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-2-oxo-4-amino-1,2-dihydro-1,3-diazin

Im Autoklaven wurden 4,88 g Uridin (20 mMol), 50 ml HMDS und 5 mg Ammoniumchlorid nach Sättigen mit Ammoniak 18 Stunden bei 162°C Innentemperatur und 27 atü gerührt. Nach dem Abkühlen wurde bei Raumtemperatur erneut (30 Minuten) mit Ammoniak gesättigt, und es wurde weitere 54 Stunden bei 162°C/27 atü gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Substanz mit Methanol herausgespült. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in 400 ml Methanol aufgenommen und 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst und mit A-Kohle behandelt. Beim Einengen im Vakuum blieben 3,9 g eines fast farblosen amorphen Rückstandes zurück. Die Substanz kristallisierte aus feuchtem Äthanol in farblosen Nadeln.

Ausbeute: 3,42 g (70,2 % der Theorie).

Fp.: 230° C unter Zersetzung.

B e i s p i e l 21-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-2-oxo-4-pyrrolidino-1,2-dihydro-1,3-diazin

In einer Mischung aus 50 ml absolutem Pyridin, 10 ml HMDS und 0,1 ml Trimethylchlorsilan wurden 5 g Uridin (20,5 mMol) suspendiert und bei 140° Badtemperatur 5 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei es in Lösung ging. Das Lösungsmittel wurde im

Vakuum abgezogen, der Rückstand wurde mit 5 ml absolutem Pyrrolidin (60,7 m Mol) versetzt und weitere 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Pyrrolidinreste wurden durch Kodestillation mit Benzol entfernt. Das bräunliche Öl wurde in Methanol gelöst und mit A-Kohle geklärt. Nach Abziehen des Methanols wurde der Rückstand 45 Minuten mit 80 % Essigsäure auf 80°C erwärmt. Die Essigsäure wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand kristallisierte aus Äthanol.

Ausbeute: 4,52 g (74,3 % der Theorie).

Fp. : 209 - 211° C.

### B e i s p i e l      3

1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-2-oxo-4-morpholino-1,2-dihydro-1,3-diazin

In einer Mischung aus 50 ml absolutem Pyridin, 15 ml HMDS und 0,5 ml Trimethylchlorsilan wurden 5 g Uridin (20,5 m Mol) suspendiert und bei 140°C Badtemperatur am Rückfluß gekocht, wobei es in Lösung ging. Nach Zugabe von 5 ml absolutem Morpholin (57,4 m Mol) wurde weitere 60 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte nur noch Spuren Ausgangsmaterial. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, Reste von Morpholin wurden durch Kodestillation mit Toluol entfernt. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde 30 Minuten bei 80°C mit 80 % Essigsäure erwärmt. Dann wurde die Essigsäure im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit A-Kohle geklärt und der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen. Das Produkt wurde als gelblicher Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,1 g (46,3 % der Theorie) .

$C_{13}H_{19}N_3O_6$  (313,31) .

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
ber.	49,83	6,11	13,41	%
gef.	49,59	6,24	13,29	%

#### B e i s p i e l      4

1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-2-oxo-4-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-äthyl-  
amino]-1,2-dihydro-1,3-diazin

In einer Mischung aus 25 ml absolutem Pyridin, 80 ml HMDS und 0,5 ml Trimethylchlorsilan wurden 5 g Uridin (20,5 m Mol) suspendiert und bei 140°C Badtemperatur am Rückfluß gekocht, wobei es in Lösung ging. Nachdem alles Uridin gelöst war (1 Stunde), wurde weitere 30 Minuten erhitzt. Dann wurden 3,9 g Dopaminhydrochlorid (20,5 m Mol) zugegeben, die sich nach 30 Minuten lösten. Unter weiterem Erhitzen wurden nun 3,64 ml Hünigbase (22 m Mol) zugegeben, wobei ein trockener  $N_2$ -Strom durch die Lösung perlte. Die Lösung wurde langsam immer dunkler. Nach 43 Stunden Kochen am Rückfluß zeigte das Dünnschichtchromatogramm, daß eine polarere Verbindung entstanden war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, Reste Pyridin wurden durch Kodestillation mit Toluol entfernt. Der Rückstand wurde 30 Minuten mit 80 % Essigsäure auf 80°C erwärmt. Die Essigsäure wurde an der Ölpumpe abgezogen. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Kieselgel

unterworfen. Das Produkt wurde als gelblicher Schaum erhalten.

Ausbeute: 2,8 g (34,8 % der Theorie).

$C_{17}H_{21}N_3O_7$  (379,36).

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
ber.	53,82	5,58	11,08	%
gef.	53,57	5,73	10,99	%

### B e i s p i e l 5

1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-2-oxo-4- $\llbracket$ (2-N,N-dimethylamino)-  
äthylamino $\rrbracket$ -1,2-dihydro-1,3-diazin

In 100 ml HMDS wurden 5 g Uridin (20,5 m Mol) suspendiert. Nach Zugabe von 0,1 ml Trimethylchlorsilan wurde 16 Stunden am Rückfluß erhitzt, wobei das Uridin in Lösung ging. Das überschüssige HMDS wurde im Wasserstrahlvakuum bei 110°C abgezogen. Der Rückstand wurde mit 5 ml absolutem N,N-Dimethyl-äthylendiamin (56 m Mol) versetzt und 65 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml 80 % Essigsäure versetzt. Es wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingengt. Reste Essigsäure wurden durch Kodestillation mit Äthanol entfernt. Der dunkelbraune Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol als Elutionsmittel unterworfen. Das Produkt, ein gelber Schaum, wurde aus

Äthanol kristallisiert.

Ausbeute: 4,0 g (62 % der Theorie)

Fp. : 184 - 185° C.

Beispiel 6

1-(2-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-2-oxo-4-benzylamino-5-methyl-  
1,2-dihydro-1,3-diazin

In 30 ml HMDS wurden 2,42 g Thymidin (10 m Mol) und 10 mg Ammoniumchlorid suspendiert und 18 Stunden am Rückfluß gekocht. Das überschüssige HMDS wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 1,63 ml abs. Benzylamin (15 m Mol) versetzt und es wurde 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Reste Benzylamin wurden durch Ko-destillation mit Äthanol entfernt. Der Rückstand wurde in wäßrigem Methanol aufgenommen und mit A-Kohle behandelt.

Beim Einengen im Vakuum blieb ein gelblicher Schaum zurück.

Ausbeute: 1,92 g (58,2 % der Theorie).

$C_{17}H_{21}N_3O_4$  (331,36).

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
ber.	61,62	6,39	12,68	%
gef.	61,33	6,52	12,59	%

B e i s p i e l 7

1-(2-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2-oxo-4-amino-5-methyl-1,2-dihydro-1,3-diazin

Im Autoklaven wurden 1,21 g Thymidin (5 m Mol), 20 ml HMDS und 5 mg Ammoniumchlorid nach Sättigen mit Ammoniak 16 Stunden bei 162° C Innentemperatur und 27 atü gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde erneut mit Ammoniak gesättigt (30 Minuten) und es wurde weitere 54 Stunden bei 155°/27 atü gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Substanz mit Methanol herausgespült. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der dunkelbraune Rückstand wurde in 150 ml Methanol aufgenommen und 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen im Vakuum wurde in Wasser aufgenommen und mit A-Kohle behandelt. Beim Einengen im Vakuum blieb ein gelblicher Rückstand zurück, der aus absolutem Äthanol kristallisierte.

Ausbeute: 0,663 g ( 55 % der Theorie) .

Fp. : 195° C . (Hydrat).

B e i s p i e l 8

2-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-thio-5-(2-phenyl)-äthylamino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin

In 100 ml absolutem Benzol wurden 2,29 g 1-(Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-thio-6-azauracil (5 m Mol), 3 ml HMDS und 0,1 ml Trimethylchlorsilan gelöst und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach

2122991

dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 1,26 ml 2-Phenyl-äthylamin (10 m Mol) versetzt. Es fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag. Nach 72 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Essigester kristallisiert.

Ausbeute: 2,25 g (84 % der Theorie) .

Fp.: 212° C.

B e i s p i e l 9

2-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-3-thio-5-pyrrolidino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin

In 100 ml absolutem Benzol wurden 2,29 g 1-(Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-2-thio-6-azauracil (5 m Mol), 3 ml HMDS und 0,1 ml Trimethylchlorsilan gelöst und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 0,83 ml absolutem Pyrrolidin (10 m Mol) versetzt und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 2,12 g (83 % der Theorie)

Fp.: 160 - 162° C.

B e i s p i e l 10

2-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-oxo-5-benzylamino-  
2,3-dihydro-1,2,4-triazin

In 100 ml abs. Benzol wurden 3,0 g 6-Azauridintribenzoat (5,38 m Mol) gelöst. Nach Zugabe von 3 ml HMDS sowie 0,1 ml Trimethylchlorsilan wurde 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 70° C (Badtemperatur) wurde 1 ml absolutes Benzylamin (10 m Mol) zugegeben, und es wurde 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, Reste von Benzylamin wurden durch Kodestillation mit Benzol entfernt. Das Produkt wurde aus Isopropanol kristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g (63 % der Theorie).

Fp.: 178 - 179° C.

B e i s p i e l 11

2-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-oxo-5-pyrrolidino-  
2,3-dihydro-1,2,4-triazin

In 100 ml absolutem Benzol wurden 3,0 g 6-Azauridintribenzoat (5,38 m Mol), 3 ml HMDS und 0,1 ml Trimethylchlorsilan gelöst. Die Lösung wurde 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde 1,0 ml absolutes Pyrrolidin (12,2 m Mol) zugegeben, und es wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand kristallisierte aus Äthanol.

Ausbeute: 3,0 g (91,5 % der Theorie).

Fp.: 186 - 187° C.



B e i s p i e l 12

2-(2,3,5-Tri-0-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-oxo-5-pyrrolidino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin

In 200 ml absolutem Benzol wurden 2,57 g der 2,4-Bis-trimethylsilylverbindung des 6-Azauracils (10 m Mol) und 4,8 g 2,3,5-Tri-0-benzoyl-ribofuranosylchlorid (10 m Mol) gelöst. Zu der auf 10°C abgekühlten Lösung wurden 2,0 g getrocknetes Silberperchlorat (10 m Mol), in 100 ml absolutem Toluol gelöst, zugegeben. Es fiel weißes Silberchlorid. Die Umsetzung wurde durch einstündiges Rühren im abgedunkelten Kolben bei Raumtemperatur zu Ende geführt. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden dann 4,1 ml absolutes Pyrrolidin (43 m Mol) zugegeben, und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die braune Lösung wurde vom Feststoff filtriert. Der Rückstand wurde mit Benzol gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Pyrrolidinreste wurden durch Kodestillation mit Toluol entfernt. Der Abdampfrückstand war ein braunes Öl (6,6 g). Das Produkt kristallisierte aus Äthanol.

Ausbeute: 2,8 g (45,9 % der Theorie).

Fp.: 186 - 187° C .

B e i s p i e l 13

2-(2,3,5-Tri-0-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-oxo-5-pyrrolidino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin

- 15 -

In 150 ml absolutem 1,2-Dichloräthan wurden 5,04 g 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribofuranose (10 m Mol) und 11 m Mol der 2,4-Bis-trimethylsilylverbindung des 6-Azauracils gelöst. Nach Zugabe von 0,84 ml Zinn-(IV)-chlorid (7,6 m Mol) in 20 ml absolutem 1,2-Dichloräthan wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden dann 9,8 ml Pyrrolidin (120 m Mol) zugesetzt. Nach anfänglicher Trübung erfolgte klare Lösung. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die gelbe Lösung mit Eiswasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Pyrrolidinreste wurden durch Kodestillation mit Toluol entfernt. Der Abdampfrückstand war ein braunes Öl (7,0 g). Das Produkt kristallisierte aus Äthanol.

Ausbeute: 3,5 g ( 57,4 % der Theorie).

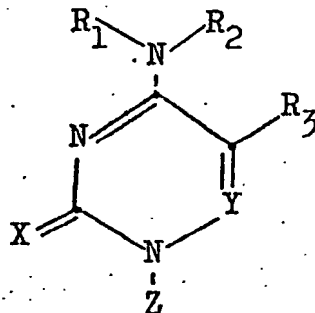
Fp.: - 186 - 187° C.

- 16 -

1. Verfahren zur Herstellung

16

von Cytidinen der allgemeinen Formel I

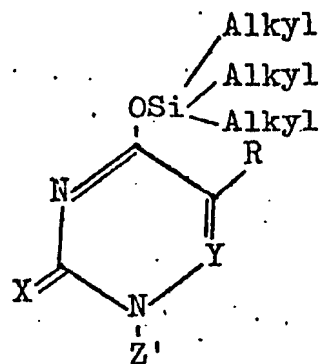


(I) ,

worin

- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jedes für sich ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>2</sub> eine Hydroxy-, Amino- oder eine gegebenenfalls endständig substituierte Alkylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gemeinsam unter Einschluß des N-Atoms einen heterocyclischen Ring aus 4-, 5-, 6- oder 7-Gliedern darstellen,
- R<sub>3</sub> ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine niedrigere Alkylgruppe,
- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
- Y ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe und
- Z einen freien oder geschützten Zuckerrest bedeutet,
- dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4-Trialkylsilyloxy-uridin-derivat der allgemeinen Formel II

2122991



(II) ,

worin Alkyl jeweils den gleichen niederen Alkylrest, vorzugsweise den Methylrest, und Z' einen silylierten oder acylierten Zuckerrest darstellt und R, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, mit Ammoniak oder einem Amin der Formel  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  oder gegebenenfalls einem Salz desamins in Gegenwart einer tertiären Base umgesetzt und anschließend gegebenenfalls die Schutzgruppen am Zuckerrest entfernt.

2. 1-[ $\beta$ -D-Ribofuranosyl]-2-oxo-4-pyrrolidino-1,2-dihydro-1,3-diazin.
3. 1-[ $\beta$ -D-Ribofuranosyl]-2-oxo-4-morpholino-1,2-dihydro-1,3-diazin.
4. 1-[ $\beta$ -D-Ribofuranosyl]-2-oxo-4-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-äthylamino]-1,2-dihydro-1,3-diazin.
5. 1-[ $\beta$ -D-Ribofuranosyl]-2-oxo-4-[(2-N,N-dimethylamino)-äthylamino]-1,2-dihydro-1,3-diazin.
6. 1-[2-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-2-oxo-4-benzylamino-5-methyl-1,2-dihydro-1,3-diazin.
7. 2\*[2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-3-thio-5-[(2-phenyl)-äthylamino]-2,3-dihydro-1,2,4-triazin.

8. 2-[2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-3-thio-5-pyrrolidino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin.
9. 2-[2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-3-oxo-5-benzyl-amino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin.
10. 2-[2,3,5-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl]-3-oxo-5-pyrrolidino-2,3-dihydro-1,2,4-triazin.
11. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt von mindestens einer der Verbindungen gemäß Anspruch 2-10.